

Erişkinlerimizin Yarısında Bulunan Dislipidemi ve Metabolik Sendromun Özellikleri ve Kombine Hiperlipidemi ile İlişkisi: Aynı Zamanda Plazma Trigliserid Düzeyi Üst Sınırı Konusunda Bir Katkı

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Köksal CEYHAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY, Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Dr. Burak ERER, Ömer UYSAL

Türk Kardiyol. Dern., İ.Ü. Cerrahpaşa ve İstanbul Tıp Fakülteleri, Kardiyoloji Enstitüsü ve S. Ersek GKDC Merkezi, İstanbul

ÖZET

Halkımızda koroner hastalığı ve koroner kökenli ölümleri en iyi öngördüren iki risk faktöründen biri olan total/HDL kolesterol (TK/HDL-K) oranının yüksekliğini ifade eden dislipidemi ile metabolik sendromun (MS) sıklığını, niteliklerini ve etkilerini araştırmak ve de lipoprotein bozukluğu türleri açısından toplumumuzun yapısını öğrenmek amacıyla, TEKHARF çalışmasının 2000 yılında muayene edilen kohortu incelendi. MS için TK/HDL-K oranının erkeklerde >5.0 , kadınlarda >4.5 , bel çevresinin erkeklerde ≥ 94 , kadınlarda ≥ 80 cm, sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg olması ve diyabet ya da glukoz intolerans varlığı önkøşüldü. Dislipidemi sadece TK/HDL-K oranının erkeklerde >5.0 , kadınlarda >4.5 olması ve MS'un tüm kriterlerinin birarada bulunmaması olarak tanımlandı. Normolipidemi için TK/HDL-K oranının erkeklerde ≤ 5.0 , kadınlarda ≤ 4.5 olma kriteri alındı. HDL-K düşüklüğünün (<35 mg/dl) izole olarak nitelenmesi, trigliseridlerin (<140 mg/dl veya) <100 mg/dl olması koşulunu içerdi. Kombine hiperlipidemi serumda >130 mg/dl LDL-K ile birlikte trigliseridlerin >100 mg/dl oluşu şeklinde tanımlandı.

Otuz yaş ve üzerindeki 2414 kişilik kohortta MS ve dislipidemi grupları, toplamın, erkeklerde sırasıyla %1.8 ve %53, kadınlarda %4.6 ve %38'ini oluşturdu. Normolipidemili yetişkinler toplam kohortun sadece yarısı kadardı. Tek başına dislipidemi tanısının belirgin bir metabolik kusuru temsil ettiği, normallerden birçok önemli risk faktör kümelenmesi açısından hemen ayrı bir kategoriye soktuğu anlaşıldı: bu grupta ortalama olarak obezitenin 2 kg/m², diyastolik basıncın 3 mmHg, trigliseridlerin de 89 mg/dl yükseldiği, apo A/ apo B oranının tersine dönüp apo B'nin apo A1 değerini 35 mg/dl kadar daha aştığı, erkeklerde fibrinojenin de arttığı görüldü. MS basit dislipidemiden trigliseridlerin, beden kitle indeksi ve diyastolik basıncın daha da yükselmesiyle farklılaştı, ama TK/HDL-K oranı benzerdi. İzole HDL-K düşüklüğü erkeklerin %10'unda, kadınların %2,4'ünde saptandı; buna karşılık HDL-K düşüklüğünün bunu sergileyen her 10 kişiden 8'inde trigliseridlerde yükselmeye birlikte gittiği, sekonder bir olgu olduğu gözlemlendi. HDL-K değerlerinin 100 mg/dl'lık plazma trigliserid sınırından itibaren değiştiği gösterilerek, bu değer halkımız için bundan böyle normal üst sınır olarak alınması önerildi.

Çalışmada halkımızın en önemli lipoprotein bozukluğu olarak saptanan kombine hiperlipidemisinin 30 yaş ve üzeri nüfusta 5,5 milyon kişide bulunduğu, 700 bin koroner hastasında altta yatan neden olup KKH riskini normolipidemilere kıyasla yaştan bağımsız biçimde 1.56 kat yükselttiği anlaşıldı. Dislipidemili bireylerin, metabolik sendromun inkomplet bir formunu temsil eden bir metabolik kusuru yansıttığı, ama KKH riskini metabolik sendromun 2 kat arttırmasına karşılık, dislipidemisinin yükseltmediği sonucuna varıldı. Dislipidemili Batılıların genelde yüksek LDL-K düzeyi barındırdıkları bilinmekteyse de, halkımızda aterojen dislipidemisinin hakim olduğu yargısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Aterojen dislipidemi, dislipidemi, kombine hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom

Halkımızda total (1) ve LDL-kolesterol düzeyleri oldukça düşük (2) olduğu halde, koroner morbidite ve mortalitemizin Avrupa ülkelerine göre en yüksek düzeylerde (3) seyretmesi, nedenleri üzerinde çok düşünülecek ve araştırılacak bir sorundur. HDL-kolesterol (HDL-K) düzeylerimizin genelde düşük olması (2,4) bunu ancak kısmen açıklayabilme durumundadır; çünkü HDL-kolesterolü içeren daha ayrıntılı bir risk değerlendirmesine, yani örneğin Framingham risk fonksiyonunun TEKHARF çalışması orijinal kohortuna uyarlanmasına kıyasla, gözlemlendiği düşünülen koroner ölüm ve koroner hastalığın belki yarı yarıya daha yüksek olmasının (5) gerekçeleri açıklığa kavuşmuş olmaktan uzaktır. Üstelik HDL-kolesterol düzeylerinin ne kadarının genetik nedenli, ne ölçüde hipertrigliseridemiye eşlik ettiğini (dislipidemi) bilmekte yarar vardır. Gerek izole dislipidemisinin, gerek metabolik sendromun komplet ve inkomplet formlarının erişkinlerimizde ne denli yaygın olduğu (6,7) daha iyi tanımlanmalıdır.

Batılı popülasyonlarda da dislipidemi, bizdeki kadar yaygın olmamakla ve farklı yapıdan kaynaklanmakla

Alındığı tarih: 20 Mart 2001
Yazışma adresi: Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul, Faks: (0212) 351 4235

beraber, koroner kalp hastalığı (KKH) bakımından büyük önem taşımaktadır. Aralarında Framingham çalışmasının (8) da bulunduğu bazı epidemiyolojik incelemelerde, total kolesterol/HDL-kolesterol (TK/HDL-K) oranının KKH olaylarını öngördürmek bakımından, TK, LDL-K, HDL-K ve trigliseridlerden daha iyi olduğu bulunmuştur. TK/HDL-K oranı pay bölümünde hem LDL-K, hem de trigliserid hakkında bilgi içermektedir. PROCAM çalışmasında (9) da 8 yıllık izlemede, 1000 erkek başına gözlemlenen kesin KKH olaylarının, giderek artan TK/HDL-K oranıyla *curvilinear* artış gösterdiğini ve oranın 5'i aşmasıyla bu artışın dikleştiği bildirilmiştir.

Bu düşüncelerle eldeki çalışma şu amaçlara yönelmektedir: TEKHARF çalışması 2000 yılı kohortunda a) TK/HDL-K oranından hareket ederek normolipidemik, dislipidemik ve metabolik sendrom sınıflarının, b) lipoprotein türüne dayanan ve normolipidemikten kombine hiperlipidemiye kadar uzanan lipid bozukluğu kategorilerinin prevalansı, birlikte giden diğer risk parametreleri açısından nitelikleri ve KKH olasılığı açısından önemlerini araştırmak. Bu bağlamda düşük HDL-kolesterolü bireylerde izole HDL-kolesterol düşüklüğünün sıklığının belirlenmesi gerekli ve yararlıdır. İzole HDL-K düşüklüğünün tanımı bu çalışmada geleneksel biçimde ele alınmayıp, düşüklük popülasyon örneklemimizde plazma trigliserid ve LDL-K düzeylerinden bağımsız biçimde doğal yolla tanımlanacağından, normal trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda yeni bir yaklaşım getirilmektedir.

YÖNTEM ve POPÜLASYON

İzlenen kişiler

2000 yılı taramasında orijinal kohorttan 1897 kişi, yeni kohort da dahil olmak üzere, muayene edilen 2456 kişi bu çalışmanın örneklemi oluşturdu. İçlerinde total kolesterol ya da HDL-kolesterol ölçümü yapılmamış olan 45 kişi dışlanınca, çalışma 2411 kişi üzerinde yürütüldü.

Kan yağları sahada Reflotron cihazı kullanılarak kuru kimya yöntemi ile çalışıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-C Friedewald yöntemi ile hesaplanarak bulundu. Kanda glukoz Reflotron cihazı ve Roche Diagnostics kitleriyle ölçüldü. Eski kohortun 1095 kişisinde (%60) kan aç karnına, 517 kişide (%28) 2 saatlik postprandiyal dönemde tahlil edildi. Katılımcıların %9'unda (160 kişide) kan tayini anılan dönemlerin dışında yapılmıyken, 60 kişide (%3.5) glukoz hiç ölçülmedi. Lipidler, HDL-K ve glukoz için kan örneklerinin rastgele %5-6'lık bir bölümü İstanbul'da bir referans laboratuvarında validasyonu ve gerekli ayarlama yapıldı. Apo AI ve apo B sahada Behring kitleri ile Behring türbidometresi ile ölçüldü ve

rastgele %5-6'lık bir bölümü Ankara'da bir referans laboratuvarında valide edildi. Venöz kan CRP için düz, fibrinojen için sitratlı, kan yağları için EDTA'lı olarak alındı ve bir saat geçmeden dakikada 2000 devirle 15 dakika santrifüje edilerek şekilli elemanlardan ayrıldı. CRP ve fibrinojen için numuneler 2-5°C da 24 saat içinde İstanbul'da çalışılacak laboratuvara iletildi. Hemen incelenmeyecek olan numuneler -80°C'da bekletildi. CRP Behring nefelometresi ile immunonefelometrik yöntemle, fibrinojen ise Clauss yöntemi ile Stago Fibrinprest kiti ile Stago koagülometresinde tayin edildi.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile tarandı.

Kesin KKH tanısı için: a) yeni miyokard infarktüsü (anamnez veya EKG sekeli), b) erkeklerde tipik angina, c) miyokard iskemisi (4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodları [10]) veya d) yeni hastalık için koroner baypas ya da intrakoroner girişim yapılmış olması; şüpheli KKH: a) menozda ya da 45 yaş üzeri olma şartı aranan kadınlarda tekbaşına tipik angina, b) erkeklerde atipik angina, c) her iki cinsiyette eski taramalarda tipik angina öyküsü elde edilmişken, son taramada bunun yok olarak ya da atipik olarak değerlendirilmesi kriterleri alındı. Kadınlarda atipik angina varlığı (iskemik EKG değişiklikleri ile desteklenmemesi durumunda) KKH olarak sayılmadı. Çalışma örnekleminde şüpheli KKH tanısı 20 kişiye konulmuştu.

Metabolik sendrom, dislipidemi, izole HDL-K düşüklüğü ve trigliseride ilişkin normal sınır tanımları

MS için TK/HDL-K oranının erkeklerde >5.0, kadınlarda >4.5 olması, bel çevresinin erkeklerde ≥94, kadınlarda ≥80 cm olması (9), sistolik kan basıncının ≥130 mmHg ve diyabet ya da glukoz intolerans varlığı önkoşuldu. Dislipidemi sadece TK/HDL-K oranının erkeklerde >5.0, kadınlarda >4.5 olması ve MS'un tüm kriterlerinin birarada bulunması olarak tanımlandı. Normolipidemili için TK/HDL-K oranının erkeklerde ≤5.0, kadınlarda ≤4.5 olması kriteri alındı. İzole HDL-K düşüklüğü olarak her iki cinsiyette <35 mg/dl ile birlikte trigliseridlerin <140 mg/dl, ya da <100 mg/dl olma koşulları kullanıldı. Bu analiz sonucundaki gözlemler plazma trigliserid normal üst sınırının 100 mg/dl alınmasının isabetli olacağı yolunda karine gösterdiğinden, kullanılan (izole) trigliserid yüksekliği ve kombine hiperlipidemi tanımları bu sınırla uyum içindeydi.

Lipoprotein bozukluğu kategorilerinin tanımı

Normolipidemi: LDL-K'ün <130.0, trigliseridin <100 mg/dl ve TK/HDL-K oranının erkeklerde ≤5.0, kadınlarda ≤4.5,

İzole HDL-K düşüklüğü: LDL-K'ün <130.0, trigliseridin <100 mg/dl ve HDL-K'ün erkeklerde ≤35.0, kadınlarda ≤40.0 mg/dl,

Hipertrigliseridemi: LDL-K'ün <130.0, trigliseridin > 100 mg/dl,

Hiperkolesterolemi: LDL-K'ün >130.0, trigliseridin < 100 mg/dl,

Kombine hiperlipidemi: LDL-K'ün >130.0, trigliseridini >100 mg/dl olması.

İstatistik değerlendirilmede üç grubun ortalama değerleri ve sapması arasındaki farkta anlamlılık önce tek-yönlü Anova testi ile denetlendi. Anlamlı bulunan değişkinlerde parametrelerin gruplar arasında birbiriyile karşılaştırılması Tukey HSD post hoc testleriyle incelendi. CRP değerleri normal dağılım göstermeyip sağa kaymış olduğu için, log transformasyonu ile normalize edilerek çoklu biçimde karşılaştırıldı. Bağımlı değişken olan koroner morbiditeye üç ya da beş lipid grubunun etkisi, multipl lojistik regresyon yöntemiyle yaş ayarlaması yapılarak değerlendirildi. Anlamlı bulunan gruplarda odds oranı ve %95 güven aralığı bildirildi. Ortalama değerlerde ortalama için %95 güven aralığı standart hatadan hesaplandı. İstatistikler SPSS-10 Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

A. Dislipidemi gruplarında bulgular

Dislipidemi ve metabolik sendromlu grupların sıklığı ve nitelikleri

TEKKHARF çalışması 2000 yılı kohortunun, HDL-kolesterolü ölçülmeyen %2'den az bir bölümü dışlandıktan sonra, geri kalan 2414 erişkinden 1187'si erkek, 1227'si kadındı. Metabolik sendrom ve dislipidemi grupları erkeklerde toplamın sırasıyla %2.4 ile %52.7'sini oluşturdu, kadınlarda ise %4.2 ve %38'ini teşkil etti. Bu sınıflamaya göre normolipidemili erişkinler toplam kohortun yarısı (%51.5) kaddardı (Tablo 1).

Anılan tabloda ayrıca her gruptaki 12 seçme risk parametresine ilişkin ortalama değerler ve gruplar arasındaki farkların anlamlılığı bildirilmektedir. Görüldüğü gibi, *dislipidemili* grup normolipidemili gruptan erkekte olsun, kadında olsun, her iki lipid ve lipoprotein değişkeni açısından anlamlı fark sergilemekteydi (Şekil 1), ayrıca apo AI ve apo B riski kötüleştirecek biçimde anlamlı farklı ve diyastolik kan basıncı da (2-3 mmHg) anlamlı biçimde yüksekti. Şu halde, dislipidemi yalnız total ve HDL kolesterol düzeylerini ilgilendiren bir lipid bozukluğuyla yetinmiyor, lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerde kombine bir bozukluğu temsil ediyor ve ona obezite ile diyastolik hipertansiyon yönünde anlamlı bir eğilim eşlik ediyor. Kanda glukoz ile fibrinojen anlamlı fark göstermemekle birlikte, CRP düzeyinde kadınlarda anlamlı yükselme gözlemlenmektedir.

Dislipidemi ile *metabolik sendrom* grupları arasında her iki cinsiyette anlamlı fark olarak trigliseridde 80 mg/dl, beden kitle indeksinde 3 birim, diyastolik ba-

sıncıta 9 mmHg ve glisemide 74 mg/dl kadar yükseklik seçilmektedir. Üstelik, erkeklerde yaş ve kanda fibrinojen, kadınlarda da total kolesterol anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca, CRP düzeyinde (anlamlılık seviyesine ulaşmayan) iki kat yükselme gözlemlenmektedir.

İzole HDL-K düşüklüğünün sıklığı

HDL-K <35 mg/dl olan kadınların sayısı 256'dan (kadınların %21'i) ibaretti (Tablo 2). Bunlardan trigliseridini ölçülmüş kadınların 89'unda (%34'ünde) trigliseridler <140 mg/dl, 48'inde ise ayrıca LDL-K <130 mg/dl olup geniş anlamda izole HDL-K düşüklüğü tanımımıza uymaktaydı ve bu bireyler trigliseridleri belirlenmiş tüm kadınların %6.1'ini oluşturuyordu. Geniş anlamda izole HDL-K düşüklüğü normolipidemililerde (13/452=) %2.9 iken, dislipidemililerde (31/302=) %10.3 idi. Dar anlamda izole HDL-K düşüklüğü ise, normolipidemililerde %2.2, dislipidemi grubunda %3 olup çok seyrekli.

Erkeklerde geniş ve dar anlamdaki izole HDL-K düşüklüğü normolipidemililerde az fark sergilerken (%18,7 ve %13,9), dislipidemik ve metabolik sendrom gruplarında iki anlam arasında %12-13 gibi büyük fark bulunuyordu. Bu gözlemlerin plazma trigliserid normal düzeyinin tanımlanmasında anlam taşıyacağı açıktır. On erkeğimizden birinde (dar anlamda) izole HDL-K düşüklüğü mevcuttur.

Dislipidemi grubunda bel çevresi ve sistolik basınç

Dislipidemili 628 erkek arasında metabolik sendroma ilişkin bel çevresi ≥ 94 cm ve sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg kriterlerini birarada dolduranların sayısı 156 idi (%25). Dislipidemili 467 kadından metabolik sendromun bel çevresi ≥ 80 cm ve sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg kriterlerini dolduranların sayısı 198 olup ilgili kadınların %57,4'ünü teşkil ediyordu. Tanım gereği bu grupta glukoz intoleransı bulunmuyordu. Şu halde, dislipidemili her 5 erişkinden ikisinde inkomplet metabolik sendrom mevcuttu.

Dislipidemili kişilerde LDL-K ve trigliserid altgrupları

Dislipideminin heterojen nitelik taşıdığı düşüncesiyle, bu kategoride toplanan bireyler arasında, LDL-K ve trigliserid düzeylerine dayanan 3 altgrup incelendi: a) *İzole hipertrigliseridemi*: LDL-K normal (<130 mg/dl), trigliseridini yüksek; b) *Kombine hiper-*

Tablo 1. TEKHARF kohortunda normolipidemili, dislipidemili ve metabolik sendromlu gruplarda lipid, lipoprotein ve diğer ilgili değişkenlerin ortalama (±SD) değerleri

	Normolipidemik			#	Dislipidemi			*	Metabolik sendrom		
	n	Ort.	SD		n	Ort.	SD		n	Ort.	SD
E r k e k											
Yaş (yıl)	530	52.1	14.2	#	628	48.9	11.5	*	21	61	7.4
Total kolesterol (mg/dl)		163.7	29.6	#		194.7	36.4			193.3	32.7
HDL-kolesterol (mg/dl)		44.1	12	#		29.7	6.86			29.1	6.3
LDL-kolesterol (mg/dl)	330	98.5	23.6	#	354	125.6	30.4		16	116.7	26.2
Trigliserid (mg/dl)	330	103.7	49.6	#	354	196	111.5	*	16	278.8	125.7
Apolipoprotein A-I (mg/dl)	116	102.3	33	#	177	88.1	24.9		6	86.5	23
Apolipoprotein B (mg/dl)	184	92.5	34.1	#	268	123.7	47		10	155.2	87.7
Kanda glukoz (mg/dl)	524	99.5	34		605	100.2	33.6	*		168.3	41.3
Beden kitle indeksi	514	25.91	4	#	605	27.5	3.5	*	19	31.3	2.1
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	530	81.1	12.3	#	628	83.1	11.3	*	21	92.8	12.8
C-reaktif protein* (mg/L)	256	1.76	3.39		258	1.99	3.18		10	3.8	3.31
Fibrinojen (g/L)	211	3.31	1.12		193	3.43	1.21	*	6	4.3	1.7

Normolipidemili ve metabolik sendromlu gruplardaki değerlerin (C-reaktif protein ve Apo A-I hariç) hepsi anlamlı farklıydı.

	Normolipidemik			#	Dislipidemi			*	Metabolik sendrom		
	n	Ort.	SD		n	Ort.	SD		n	Ort.	SD
K a d ı n											
Yaş (yıl)	708	49.2	13	#	467	51.5	12.5		57	55.7	10.5
Total kolesterol (mg/dl)		174.8	31.1	#		206.1	37	*		229.1	40.9
HDL-kolesterol (mg/dl)		51.8	11.6	#		36	7.5			36.4	9.2
LDL-kolesterol (mg/dl)	451	104.3	25.4	#	304	135.9	31.8		34	144.5	31.9
Trigliserid (mg/dl)	451	96.7	43.3	#	304	182.7	107	*	34	259.7	155.4
Apolipoprotein A-I (mg/dl)	157	113.8	27.6	#	118	100.6	26.1		14	95	23.8
Apolipoprotein B (mg/dl)	252	95.4	37	#	194	134	52.3		25	147.8	66.3
Kanda glukoz (mg/dl)	680	99.9	31.1		455	98.8	24.5	*	57	180	75.7
Beden kitle indeksi	686	28.3	5.18		452	30.3	5	*		32.7	5.1
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	708	83.5	14.3	#	467	86.8	14.5	*		94.8	14.1
C-reaktif protein* (mg/L)	321	1.67	3.44	#	183	2.52	3.14		19	4.83	2.24
Fibrinojen (g/L)	253	3.51	1.13		136	3.72	1.2		19	3.9	1.37

Normolipidemili ve metabolik sendromlu gruplardaki değerlerin erkeklerde (C-reaktif protein hariç) hepsi anlamlı farklıydı. Apo A-I sınırda anlamlı

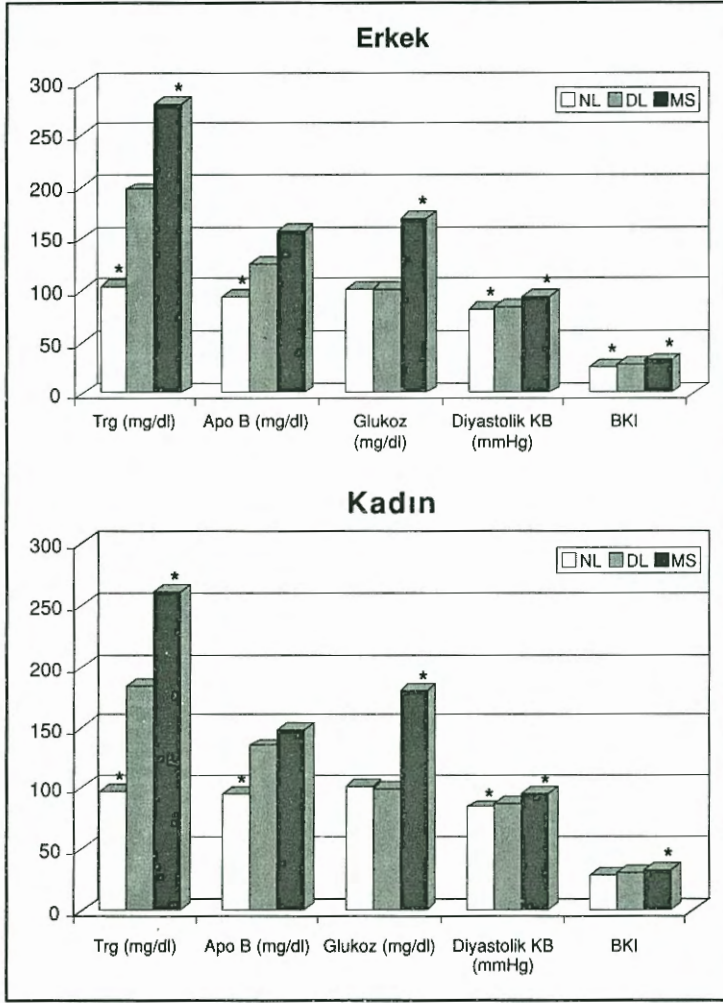
#*= Tukey HSD Post Hoc testlerinde anlamlı ($p<0.01$) gruplar

Dislipidemi grubu ile normolipidemi #, metabolik sendrom grubu arasındaki fark * anlamlı

^ geometrik ortalama

lipidemi: hem LDL-K (≥ 130 mg/dl), hem trigliseridi yüksek (>100 mg/dl); c) *İzole hiperkolesterolemi*: LDL-K yüksek, trigliseridi normal (<100 mg/dl). Bu iki parametrenin ölçüldüğü (ya da hesaplandığı) bireylerdeki anılan gruplarda kanda trigliserid, lipoproteinler ve apo B'ye ilişkin düzeyler ile yaş ortalamaları ve gruplardaki KKH sıklıkları Tablo 3'te özetlenmiştir. Kombine hiperlipidemi grubu ayrıca, trigliseride ilişkin olarak 200 mg/dl'lik sınırla iki kümeye daha ayrılarak incelenmiştir.

Erişkinlerimizin dislipidemisinde görülmektedir ki, sadece LDL-K yüksekliği ile birlikte giden grup sayıca küçük olup %8'den ibaretti. Sadece trigliseridi yüksek olanlar, dislipidemililerin %52'sini teşkil etti. Bu grupta ortalama trigliserid değerleri 200 mg/dl'i aşarken, diğer dislipidemililerden 6 mg/dl daha düşük HDL-K değerlerine rastlandı. Kombine hiperlipidemi grubu ise, toplamın %40'ını oluşturdu. LDL-K'ü yüksek olan dislipidemili erkek ve kadınlar arasında, trigliseridi düşük olan grupta KKH sıklığı dü-



Şekil 1. Total/HDL-kolesterol oranı esasına göre ayrılmış üç grupta bazı önemli risk parametrelerinin erkek ve kadınlarımızdaki ortalama düzeyleri ve farkların anlamlılığı. NL= normolipidemi, DL= dislipidemi, MS= metabolik sendrom. Dislipidemi grubunun diğer iki gruptan anlamlı farklılıkları * ile işaretlenmiştir.

şüktü (%5,7), oysa kombine hiperlipidemi grubu yüksek KKH sıklığı (%13-14) ve en yüksek (>150 mg/dl) apo B seviyeleri ile birlikte gitti.

Normolipidemili grubun nitelikleri ve gruplardaki KKH riski olasılığı

TK/HDL-K oranı tanımına göre normolipidemili bireylerde lipid ve lipoproteinlerin sınıflanması Tablo 4'te sunulmaktadır. Bu grupta trigliseridleri ölçülmüş 784 erkek ve kadından %4,6'sı kombine hiperlipidemi, %6,8'i izole hiperkolesterolemiye sahip olduğu halde, eşlik eden HDL-K düzeyleri oldukça yüksek olduğu için, normolipidemili grubun kapsamına alındı. Yüzde 88'i aşan bölüm her bakımdan normolipidemili idi ve bu bireylerde KKH olasılığı en düşüktü: %5,92. Oysa, 92 gibi nisbeten sınırlı sayıda birey

içeren hiperlipidemili kümelerde, KKH olasılığı bu rakamın %12 gibi iki katı idi.

Üç gruptaki KKH sıklığı Tablo 5'te erkek ve kadınlarda yüzde şeklinde ifade edilerek karşılaştırılmaktadır. Normolipidemilerdeki KKH riskine kıyasla, dislipidemili kadınlarda ve erkeklerde odds oranı yükselmemişti. Normolipidemilerdeki KKH riskine kıyasla, metabolik sendromlularda yaş ayarlı KKH olasılığı her iki cinsiyette yaklaşık 2 kat yüksekti. Erkeklerde bu 1.76 OR ile sınırda anlamlı iken, kadınlarda 2.13 OR ile anlamlıydı (%95 güven aralığı 1.34; 3.37). Aynı tablodan 3 gruptaki CRP log-transformasyonlu değerlerin erkeklerde anlamlı fark sergilemediği, ama kadınlarda hem dislipidemili, hem metabolik sendromlu gruplarda normolipidemilerden anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu anlaşılmaktadır.

B. Lipoprotein bozukluğunun türüne göre bulgular

Kategorilerdeki birey, koroner hastası sayısı, KKH olasılığı

Başlıca lipoprotein bozukluğuna göre ayrı bir sınıflama yapılmış, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, kombine hiperlipidemi, izole HDL-K düşüklüğü ve normolipidemi gruplarına ait kohorttaki birey sayısı, KKH sayısı, KKH olasılığı ile kaba ve yaş-ayarlı odds oranı Tablo 6'da özetlenmektedir. Bu analizde trigliserid düzeyi ölçülmemiş bireyler dışlandığında, tüm kohortun %62'si incelemeye dahildir. Bu yaklaşımda trigliserid yüksekliği >100 mg/dl, LDL-K yüksekliği >130 mg/dl, kombine hiperlipidemi her iki unsur bir arada, izole HDL-K düşüklüğü iki unsurun normallığı yanında HDL-K'ün erkekte <35, kadında <40 mg/dl olması, normolipidemi de yalnız TK/HDL-K oranı normallığı değil, her iki unsurun da normal olması olarak tanımlanmıştır (yöntem bölümüne bakınız). Buna göre 30 yaş ve üzerindeki kohortun %21.8'i kombine hiperlipidemi, %39.7'si hipertrigliseridemili, %7.3'ü LDL-K yüksekliği, %28.5'i de normolipidemili idi. Bu tanımla izole HDL-K düşüklüğüne kohortun %2.7'sinde rastlandı.

Tablo 2. Kohortta üç lipid grubundaki izole HDL düşüklüğünün sıklığı

	NL	DL	MS	Toplam
<i>Erkek</i>				
Toplam kohort sayısı	536	630	21	1187
Trigliserid ölçülmüş birey	332	356	16	704
Toplam HDL-K <35	77	274	16	367
HDL-K <35 ve TG <140*	62	76	3	141
HDL-K <35 ve TG <100*	46	24	1	71
Geniş: izole HDL düşüklüğü %	18.7	21.3	18.8	20.0
Dar: izole HDL düşüklüğü %	13.9	8.8	6.3	10.1
<i>Kadın</i>				
Toplam kohort sayısı	708	463	57	1228
Trigliserid ölçülmüş birey	452	302	34	788
Toplam HDL-K <35	51	192	13	256
HDL-K <35 ve TG <140*	13	31	4	48
HDL-K <35 ve TG <100*	10	9	0	19
Geniş: izole HDL düşüklüğü %	2.9	10.3	11.8	6.1
Dar: izole HDL düşüklüğü %	2.2	3.0	0.0	2.4

*üstelik LDL-K <130 mg/dl

NL= normolipidemi; DL= dislipidemi; MS= metabolik sendrom

Koroner hastalarının %35.2'si kombine hiperlipidemi, %38.3'ü hipertrigliseridemili, %7.8'i LDL-K yüksekliği, %2.3'ü izole HDL-K düşüklüğü bulunan fertlerde, %16.4'ü de normolipidemililerde gelişmişti. Kombine hiperlipidemi alt grubunda trigliseridin >200 mg/dl olduğu 97 kişiden 15'inde (%15,5), 100-200 mg/dl olduğu 230 kişiden 31'inde (%13,5) KKH tanısı konmuştu; arada anlamlı fark yoktu.

Normolipidemik bireylerdeki KKH riskine 1 birim verildiğinde, kaba Odds oranı kombine hiperlipide-

mide 2,8 iken, geri kalan 3 kategoride 1.5-1.85 arasında seyretmekteydi. Yaşın da ayarlandığı lojistik regresyonlu analizde, diğer kategoriler normolipidemililerden koroner hastalık olasılığı bakımından anlamlı fark göstermedi; yalnızca kombine hiperlipidemide olasılık anlamlı biçimde ve %56 oranında artmış bulundu.

Katılımcıların hepsinde değil, ama çoğunda ölçülen CRP ve apo B değerlerinin lipoprotein gruplarına dağılımına ait bilgi Tablo 7'de toplanmıştır. Apo B konsantrasyonları gerek erkeklerde, gerek kadınlarda normolipidemik kişilere kıyasla, her üç kategoride, ama özellikle kombine hiperlipidemide (67 mg/dl kadar) yüksekti. CRP düzeyleri ise, lipoprotein bozukluğu türlerinde erkeklerde anlamlı fark arz etmezken, kadınlarda yalnız kombine hiperlipidemide 2.62 mg/dl ile anlamlı derecede yüksek, ayrıca hipertrigliseridemide 2.18 mg/dl (%95 CI 1.71; 2.76) ile sınırda anlamlı derecede (p= 0.054) yüksek idi.

TARTIŞMA

Bu çalışma halkımızda gelişen koroner kökenli ölüm ve olaylar için en önemli iki bağımsız risk parametresinden biri olan TK/HDL-K oranının (5) yüksekliğine dayanan dislipideminin her iki cinsiyette, özellikle erkeklerde çok yaygın olduğunu, normolipidemili bireylerden lipid, lipoprotein, apoprotein ve

Tablo 3. Trigliseridi ölçülmüş dislipidemili erkek ve kadınlarda trigliserid ve lipoprotein düzeyleri

Erkek	n	LDL-K	TG	HDL-K	yaş	KKH	%	Apo B	CRP*
LDL-K<130	209	105.8	206.6	27.8	48.2	17	8.1	114.4	5.4
LDL-K>130; TG >200 mg/dl	44	153.2		32.8	53.9	3	6.8	177.2	
LDL-K>130; TG 100-200 mg/dl	81	153.2		34.5	51.9	15	18.5	136.5	5.95
LDL-K>130; TG <100 mg/dl	22	157.1		34.8	50	1	4.5	133.6	13.2
	356					36	10.1		
<i>Kadın</i>									
LDL-K<130	131	107.7	204.9	33.2	48.4	9	6.9	115.9	4.9
LDL-K>130; TG >200 mg/dl	39	157.7		37.5	58.7	9	23.1	151.5	5.6
LDL-K>130; TG 100-200 mg/dl	101	157.4		39.9	52.5	9	8.9	159.1	3.3
LDL-K>130; TG <100 mg/dl	31	157.3		38.3	51.3	2	6.5	134.6	5.1
eksi 5	302					29	9.6		

*geometrik ortalama

Tablo 4. Trigliseridi ölçülmüş normolipidemili erkek ve kadınlarda trigliserid ve lipoprotein düzeyleri

Erkek	n	LDL-K	TG	HDL-K	yaş	KKH	%	CRP
LDL-K<130	302	94.2	104.2	43.3	52.2	22	7.3	5.8
LDL-K>130; TG >200 mg/dl	1					1	100	
LDL-K>130; TG 100-200 mg/dl	11					1	9.1	
LDL-K>130; TG <100 mg/dl	18	142.1				2	11.1	
	332					26	7.8	
Kadın	n	LDL-K	TG	HDL-K	yaş	KKH	%	CRP
LDL-K<130	391	97.3	96.5	51.6	48.2	19	4.9	3.4
LDL-K>130; TG >200 mg/dl	1					0	0	
LDL-K>130; TG 100-200 mg/dl	23					4	17.4	
LDL-K>130; TG <100 mg/dl	37	146.3				3	8.1	
	452					26	5.8	

Tablo 5. Kohortta üç gruptaki koroner kalp hastalığı sıklığı, yaş ayarlı OR ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Erkek	NL	DL	MS	CI	P=0.094
KKH sayısı	40	67	9		
Toplam kohort	536	630	21		
KKH yüzdesi	7.5	10.6	42.9		
Yaş ayarlı KKH olasılığı	1	NS	1.76	0.91-3.39	
Ortalama CRP* (mg/L) n=524	1.76	1.99	3.80	NS	
Kadın					
KKH sayısı	50	38	12		
Toplam kohort	708	463	57		
KKH yüzdesi	7.1	8.2	21.1		
Yaş ayarlı KKH olasılığı	1	1.01	2.13	1.34-3.37	
Ortalama CRP* (mg/L) n=522	1.67 [1.46;1.92]	2.52 [2.13;2.98]	4.83	3.27;7.15	

NL= normolipidemili, DL= dislipidemili, MS= metabolik sendromlu *geometrik ortalama

obezite ve diyastolik basınç bakımından her iki cinsiyette anlamlı farklar gösterdiğini, izole HDL düşüklüğüne toplumumuzda bazen ifade edildiği gibi çok sık rastlanmadığını, nihayet trigliseridlerle ilgili normal üst sınırını - hiç değilse toplumumuz için - çok daha aşağı çekmek gerektiğine ilişkin kanıtlar sağlamıştır. Üstelik, lipoprotein bozukluğu türleri arasında kombine hiperlipidemisinin hem 5¹/₂ milyon yetişkinimizde bulunduğunu, hem de koroner morbidite ile en yakın ilişki içinde görüldüğünü ortaya koymuştur.

Dislipidemisinin niteliği ve yaygınlığı

Öncelikle tek başına dislipidemi tanısının belirgin bir metabolik sapma veya kusuru temsil ettiğini, normallerden birçok önemli risk faktör kümelenmesi açısından hemen ayrı bir kategoriye soktuğunu bil-

mekte yarar vardır. Bu tanıma göre, normolipidemili bireylerin 30 yaşını aşkın erişkinlerimizin ancak yarısını oluşturduğunu, bunlarda total kolesterol ile LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin genelde normal olduğunu, trigliserid ortalama değerlerinin de 100 mg/dl civarında bulunduğunu açıklığa kavuşturmuş bulunuyoruz. Normolipidemik kişilerde apo AI düzeylerinin apo B düzeylerinden takriben 13 mg/dl daha yüksek seyrettiğini görmekteyiz. Fakat bu grupta bile obezite eğilimi her iki cinsiyette, özellikle kadınlarda göze çarpmaktadır ve buna uyumlu bir şekilde diyastolik basınç 81-84 mmHg dolayındadır. Oysa dislipidemi grubunda obezite 2 birim, diyastolik basınç 3 mmHg, trigliseridler de 90 mg/dl yükselmekte, apo AI/apo B oranı tersine dönüp apo B'nin apo AI'değerini 36 mg/dl kadar daha aştığı, erkeklerde fibrinojenin de arttığı görülmektedir. Halkı-

Tablo 6. Trigliseridi ölçülmüş tüm kohortta lipid bozukluğuna göre birey sayısı, KKH sıklığı ve olasılığı

	n	KKH sayısı			KKH olasılığı			OR	aOR	CI
		Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam		
Kombine hiperlipidemi*	326	45	20	25	13.8	14.8	13.5	2.79	1.56	1.05; 2.33
Hipertrigliseridemi*	592	49	29	20	8.3	9.5	7.7	1.67	1.13	NS
LDL-kolesterol yüksekliği#	109	10	4	6	9.2	10	8.6	1.85	0.89	NS
İzole HDL-K düşüklüğü	40	3	3	0	7.5	7.5	0	1.51	1.17	NS
Normolipidemi^	424	21	11	10	4.95	5.3	4.9	1	1	1
	1491	128	67	61	8.58					

*Hipertrigliseridemi= TG >100 ve LDL-K <130 mg/dl #LDL-kolesterol yüksekliği= LDL-K >130 ve TG <100 mg/dl

^Normolipidemi= TG <100, LDL-K <130 mg/dl ve TK/HDL-K <5/4.5

#İzole HDL-K düşüklüğü= TG <100, LDL-K <130 ve HDL-K <35/40 mg/dl

aOR= yaş-ayarlı odds oranı (lojistik regresyonla), CI= güven aralığı

Tablo 7. Trigliseridle birlikte CRP ve apo B ölçülmüş kohortta lipid bozukluğuna göre CRP ve apo B ortalama* değerleri

Tüm erişkinler	CRP			Apo B		
	n	Ortalama	CI	n	Ortalama	CI
Kombine hiperlipidemi	121	2.62	2.19: 3.14	164	155.1	144.3: 165.9
Hipertrigliseridemi	216	2.04	1.77: 2.36	252	107.9	103.5; 112.3
LDL-kolesterol yüksekliği	53	2.00	NS	47	128.2	119.1; 137.2
İzole HDL-K düşüklüğü	19	1.91	NS	16	101.6	NS
Normolipidemi	190	1.57	1.30: 1.90	162	87.8	82.7: 92.9
	599	1.97		641	116.2	
<i>Kadınlar</i>						
Kombine hiperlipidemi	61	2.64	2.07: 3.37	98	159.1	144.9: 173.2
Hipertrigliseridemi	97	2.18	1.72: 2.76	100	104.6	98.8; 110.4
LDL-kolesterol yüksekliği	35	2.12	NS	28	126.9	114.2; 139.6
İzole HDL-K düşüklüğü	8	2.00	NS	6	108	NS
Normolipidemi	102	1.37	1.06: 1.77	101	87.2	81.1: 93.3
	303			333	117.3	

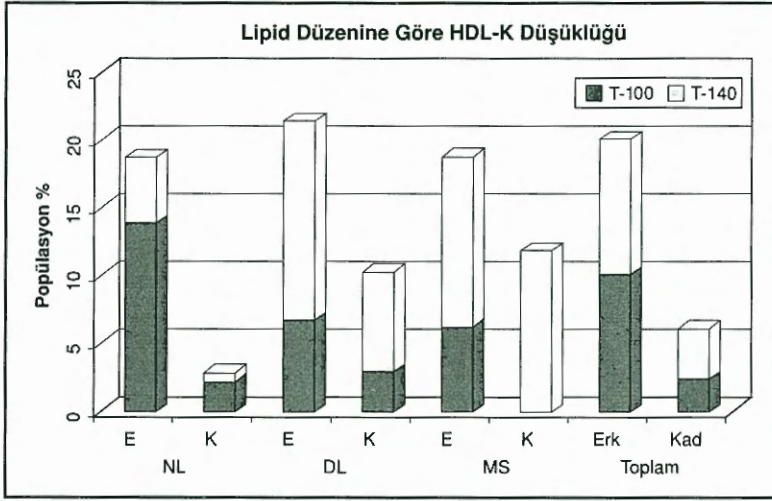
*CRP'de geometrik ortalamalar

mızda lipoproteinler arasındaki dağılımının anlamlı biçimde bozulduğunu yeni gösterdiğimiz total apo C-III konsantrasyonları⁽¹¹⁾ da, normolipidemili bireylere kıyasla, dislipidemili erkek ve kadınlarımızda yarıdan fazla, metabolik sendromlularda 2,5 kat artmıştı.

Dislipidemili birey olarak halkımızda 6,5 milyon erkek ile 4,8 milyon kadının bulunduğu öne sürülebilir. Bu rakamlara metabolik sendromlu 220 bin erkek ile 580 bin kadın dahil değildir. Dislipidemi ve metabolik sendrom gruplarında TK/HDL-K oranı birbirine yakinen benzer olduğu için, dislipideminin önemli bir bölümünün inkomplet metabolik sendrom ifade ettiğini düşünmek makuldür. Nitekim, dislipidemili her 5 kişiden ikisi bel çevresi ve sistolik kan

basıncı açılarından metabolik sendrom kriterlerini doldurmaktaydı. Dislipidemili ve metabolik sendromlu bireyler arasında yaş farkı olduğuna göre, 5-10 yıl gibi bir süre içinde santral obezite ve/veya diyabet emarelerinin gelişmesi beklenebilir.

Metabolik sendromlu bireylerde, gerçekten kardiyovasküler sistem üzerine herbiri anlamlı tahribat yapan risk parametre değişimlerinde dislipidemililere göre ilerleme izlenmektedir. Beden kitle indeksinde 3 birimlik, diyastolik basınçta 8 mmHg'lık, kanda trigliserid ve glukoz düzeylerinde de çarpıcı yükselmeler eşlik etmektedir. Bu gelişmeye paralel olarak, KKH riski odds oranı normolipidemililere kıyasla 2.1 kat artmaktadır. KKH riski dislipidemililerde çalışmamızda yaştan bağımsız biçimde yükselmediğin-



Şekil 2. HDL-düşüklüğünün örneklerdeki yüzdesinin lipid düzeni farklı gruplarda plazma trigliserid düzeyine (T-140= <140 mg/dl; T-100= <100 mg/dl) göre geniş ölçüde değişmesi. E= erkek, K= kadın. NL= normolipidemi, DL= dislipidemi, MS= metabolik sendrom. Toplam erişkinlerde görülmektedir ki, düşük HDL-K'li bireylerin sayısı trigliserid düzeyi 100'den 140 mg/dl'e çıkarılınca iki kattan fazla yükseliyordu ve bu bireyler esas itibariyle dislipidemili (ve MS'li) gruplarda yer alıyordu.

den, muhtemeldir ki bu bireylerde KKH riskinin artması için, olasılıkla, risk parametrelerindeki artışların belirginleşmesine ve bunların etkilerini gösterebilecekleri, yıllarla ifade edilebilecek uzun bir süre gereksinim vardır.

İzole HDL-K düşüklüğü

Erişkinlerimizde yaygın olan *HDL-K düşüklüğüne* ne oranda genel dislipidemi çerçevesinde rastlandığı, ne oranda diğer lipid değişikliklerinden bağımsız bir izole olay olduğu keyfiyeti de ilgi çekmektedir. Mahley ile Bersot ve ark. (4,12) düşük HDL-K düzeyli Türklerde trigliserid değerlerinin anlamlı biçimde yüksek olmadığını ve toplumumuzdaki düşük HDL-K seviyelerinin izole HDL-K düşüklüğünü temsil edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bulgularımız, anılan gözlemlerle uyumlu değildir. Hepatik lipaz aktivitesini inceleyen araştırmalarında (12) amaçlarına uygun seçtikleri normal trigliseridli, obez olmayan toplam 214 kişilik oldukça genç bir örneklem, erişkinlerimizi temsil etmekten uzaktı. Dislipidemi bağlamında kullanılacak trigliserid normal üst sınırı farklı değerlendirmelere varacağından, çalışmamızda iki ayrı sınır kullanıldı: 140 ve 100 mg/dl. Kılavuzlarda normal sınır olarak genellikle kullanılan 200 mg/dl'lik kriterin revizyona gereksinim gösterdiği birçok yerde ifade edildiği gibi, halkımız örneğine dayanan yeni yayınlımızda (13) KKH riskinin 140 mg/dl'dan itibaren arttığını işaret etmiş ve litera-

türde bu doğrultudaki başka gözlemleri de açıklamıştık.

Şekil 2'de örneklendirildiği gibi, *izole HDL-K düşüklüğü* trigliseridler için 100 mg/dl yerine 140 mg/dl'lik sınır kullanılınca, normolipidemili bireylerde "izole" HDL-K düşüklüğü ancak 1/3 oranında artmaktadır. Ama dislipidemili ve metabolik sendromlu fertlerde anılan düşüklük kapsamının 2½ kat genişlemesi, trigliseridler yükselirken, HDL-K'ün de ancak bununla ilişkili olarak düştüğü olgusu biçiminde yorumlanabilir. Anılan bireylerde HDL-K düşüklüğü varolan dislipidemi çerçevesinde ele alınmalı, ona sekonder bir olgu sayılmalıdır. Bu düşünce, ülkemiz 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %10'u, kadınları-

mızın da %2,4 kadarının bu biçimde kategorize edilebileceği, yani sadece 1,24 milyon erkekle 300 bin kadında izole HDL-K düşüklüğünden söz edilebileceği yargısına varılmaktadır. Hatta lipoprotein bozukluğu türlerindeki daha doğru sayılacak tanıma uyumlu izole HDL-K düşüklüğünün erişkinlerimizin %2,7'sinde, yani 670 bin kişide bulunduğu varsayılmalıdır. Diğer bir deyişle, düşük HDL-K düzeylerine sahip geri kalan 9 veya 10 milyon erişkinde düşüklük sekonder bir olgudur. Altta yatabilecek (ve glukoz metabolizmasının yanısıra lipid metabolizmasını da etkileyen) insülin direncine, obeziteden bağımsız biçimde bile, düşük HDL-K düzeylerinin eşlik ettiği bildirilmiştir (14). İnsülin direnci kısmen genetik temele dayansa dahi, bunun ve dislipideminin geniş ölçüde yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlardan etkilenebileceği dikkate alınır, HDL-K düşüklüğünün predominant bir şekilde genetik, dolayısıyla değiştirilemeyecek nedenlere bağlı olduğunun inandırıcılığı azalmaktadır. Üstelik önerdiğimiz anlayış ve tutumun olumlu yanı bulunduğuna inkar edilemez.

Konvansiyonel trigliserid normal üst sınırı için uygun değil

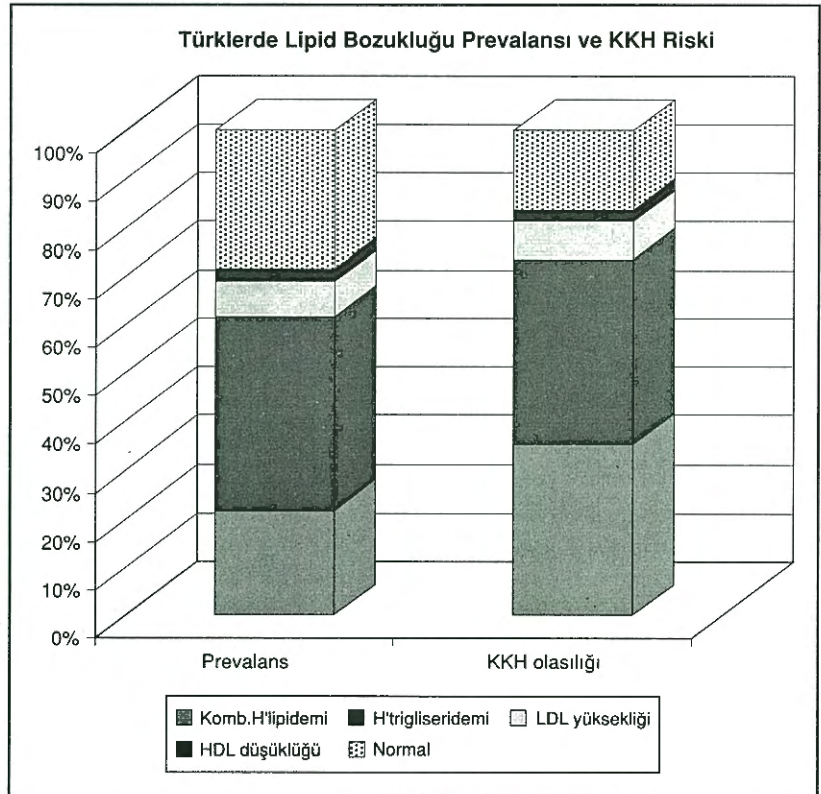
Bu noktada, plazma *trigliserid normal sınırının* - hiç değilse halkımız için - 100 mg/dl olarak alınmasında yarar görmekteyiz. Austin ve ark.'nın çalışmasında (15) yoğun LDL fenotipinin prevalansı plazma trigliserid düzeylerindeki artışla dramatik bir şekilde

artmaktaydı. A fenotipinde trigliserid değerinin >95 mg/dl oluşuna her 6 kişiden birinde rastlanmaktayken, B tipinde her 6 kişiden beşinde rastlanıyordu. Miller (16) ABD popülasyonunda ortanca trigliserid düzeyinin erkek ve kadınlarda 100 mg/dl olduğunu açıklayarak, normal üst sınırı 200 mg/dl'ye çekilen total kolesterolde olduğu gibi, trigliseride ilişkin sınırın 100 mg/dl seviyesine çekilmesini önermiştir. Yeni yayınlanan Lipid Elkitabı (17) trigliseridlerde 150 mg/dl'lik konsantrasyonun altında olmasının arzu edilir olduğunu bildirmiştir. Trigliseridlerde 100-140 mg/dl kesimi herhalde KKH riskinin anlamlı biçimde arttığına ilişkin bir gösterge sayılmasa da, hekime bir metabolik bozukluğun varlığını düşündürmelidir. 140 mg/dl'lik sınırın üzerinde koroner riskin arttığına, bu bireylerde küçük, yoğun LDL parçacıklarının toplam LDL içinde daha büyük pay aldığına işaret olarak kabul edilmelidir. Dislipidemili kişilerde artmış olduğunu gösterdiğimiz apolipoprotein B'nin daha çok B-48 türünden olması muhtemeldir.

LDL parçacıklarının yoğunluğu, dolaşımdaki kalıntı parçacıklarının trigliserid içeriğine ve dolaşımda kalma süresine bağlıdır. Kalıntı parçacıkları trigliserid zenginse, bu parçacıklardan trigliserid LDL'ye, LDL'den de kolesterol kalıntılara aşırı ölçüde transfer edilir. Müteakiben trigliserid zengin LDL'yi hepatik lipazın metabolize etmesi suretiyle, yoğun LDL parçacıkları oluşur (18). B paterninin prevalansı güçlü bir şekilde yaşa, obeziteye, tip II diyabete, diyabetten bağımsız olarak da plazma trigliserid yüksekliğine, insülin düzeylerine, diyastolik basınç yüksekliğine, HDL-K düzey düşüklüğüne (19) ve de kadınlarda menopoza sonrası döneme (20) bağlıdır. Sözü geçen parçacıkların aterosjen oluşu daha kolay okside olabilmelerinden çok, aterosjen kalıntı parçacıklarının klirensindeki gecikmenin göstergesi olmasına atfedilmektedir (18).

Derialtı yağ dokusundan farklı olarak, viseral yağ dokusundaki serbest yağ asitleri doğrudan ka-

raciğere akarak burada trigliserid sentezini artırırken, dokularda kolesterol ester transferi sırasında LCAT enzimi inhibisyonunun etkisiyle kanda HDL-K düzeyinin alçalmasına yol açar (21) ve dislipidemiye katkıda bulunur. TK/HDL-K oranına dayanan dislipideminin, bizde Batılı popülasyonlardakinden hem daha yaygın olduğu, hem de farklı bir fenotipi belirlediği muhtemeldir. Daha yaygındır, çünkü TK/HDL-K oranının ortanca değeri ABD erkek ve kadınlarında 4,5 ve 3,8, Almanlarda sırasıyla 4,6 ve 3,5 (22), TEKHARF 2000 yılı kohortu 30-69 yaşlı bireylerinde 5,18 ve 4,25'tir. Farklı bir fenotipi belirlemesi ise, anılan oranın yüksekliğine sahip Batıların daha çok yüksek LDL-K düzeyi barındırmalarından, bizim ise daha çok düşük HDL-K düzeyi ve bol miktarda trigliserid zengin lipoproteinlere bağlı trigliserid fazlalığı barındırmamızdan kaynaklanmaktadır. Aterosjen dislipidemi KKH soygeçmiş, (hipertigliseridemi içeren) viseral obezite ile birlikte düşük HDL-K, hipertansiyon ve glukoz tolerans bozukluğu gibi risk faktörlerinin varlığı durumunda belirlendiğine (18) göre, bizde aterosjen dislipideminin hakimliği olasıdır.



Şekil 3. Trigliserid düzeyi bilinen lipoprotein fenotipine göre sınıflanan TEKHARF örneklerinde normolipidemi ve dört lipoprotein bozukluğu grubunun prevalansları ve 128 koroner kalp hastasındaki yüzde dağılımı.

Kombine hiperlipidemi ve diğer lipid bozuklukları

Dislipidemi ve metabolik sendromun hangi oranlarda - aralarında örtüşme bulunan - Goldstein tarafından ailevi kombine hiperlipidemi olarak tarif edilen genetik bozukluğa (23), hiper-apo B'ye (24), ya da LDL B fenotipine [15] (küçük, yoğun LDL parçacıkları hakimiyeti) bağlı olduğu ileride araştırılmalıdır. Yine de bu çalışmada başlıca lipoprotein bozukluğuna göre birey ve KKH sayısı dağılımı saptanmıştır. Bu analize dayanan tahminimize göre kombine hiperlipidemi halkımızın en önemli dislipidemisidir (Şekil 3). Otuz yaş ve üzeri nüfusta 5,5 milyon kişide bulunmakta, 700 bin koroner hastalığında altta yatan neden olup KKH riskini normolipidemilere kıyasla yaştan bağımsız biçimde 1.56 kat yükseltmektedir. Önerdiğimiz sınırı aşan hipertrigliseridemi - ki genelde HDL-K düşüklüğü ile birlikte - 10 milyon erişkinimizi tutmakta ve en az her 3 koroner hastasından birinde nedeni oluşturmaktadır. Tek başına LDL-K yükseliği 1,8 milyon erişkinde varolup KKH'ya 160 bin yurttaşımızda yol açmaktadır. Çoğu erkek, 670 bin yetişkinde rastlanan izole HDL-K düşüklüğünün de 50 bin kişide koroner hastalık için başlıca etken olduğu öne sürülebilir. Geriye yine 7,1 milyon erişkin kalmaktadır ki, lipid düzeyleri normal olan bu kesimin 330 bininde, mevcut KKH'nın nedeni halen dislipidemi veya lipoprotein kusuru ile açıklanamamaktadır.

Metabolik sendromla yakınlığı bulunduğu ve çakıştığı (17) bilinen kombine hiperlipideminin altında, ko-hortumuzda böbrek yetersizliği, hipotiroidi olsa olsa pek ender, diyabet nisbeten sık yatsa dahi, büyük çoğunluğunda dominant kalıtmı ailevi kombine hiperlipideminin (AKH) yattığı öne sürülebilir. Gerek kombine hiperlipidemili, gerek dislipidemili erkek ve kadınlarımızda kanda apo B ortalama düzeyinin 150 mg/dl gibi yüksek bir seviyeyi aşması, AKH'ya eşlik ettiği bilinen aşırı VLDL- ve LDL-apo B üretimiyle (17,25,26) uyum içindedir. Fenotip olarak tek başına TG ya da LDL-K yüksekliği bulunan gruplarımızın bir bölümünün de AKH'den köken alması mümkündür. Toplumumuzda KKH olasılığının en iyi göstergesi olduğunu yeni bildirdiğimiz (27) inflamasyon marker'i CRP düzeylerinde yüksekliğe, KKH riskini eldeki çalışmada tüm lipid bozukluğu türleri arasında anlamlı biçimde yükselten yalnız kombine hiperlipidemili, ya da metabolik sendromlu kadınlarımızda rastlanması, birbirine yakın bu iki

durumda düşük-düzeyli kronik inflamasyonun - muhtemelen eşlik eden B paterni LDL parçacıkları aracılığıyla - aterotrombotik süreçte rol oynadığı olasılığını akla getirmektedir. Tip II diyabet ile ilişkili olan B paterninde, LDL parçacık büyüklüğü diyabeti olmayanlara göre, diyabetli kadınlarda daha küçük olup diyabetle LDL arasındaki ilişki erkeklere kıyasla kadınlarda daha güçlüdür (28).

Sonuçlar

Eldeki çalışmada halkımızda koroner hastalık riskini yaştan bağımsız şekilde 2 kat yükselten metabolik sendromun yaklaşık 800 bin erişkinimizde, burada tanımlandığı şekilde dislipideminin ayrıca 11 milyonu aşkın erişkinde bulunduğu, HDL-K düşüklüğünün büyük çoğunlukla dislipidemi çerçevesinde ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Plazma trigliseridleri normal üst sınırının halkımızda 100 mg/dl olarak alınmasının yararlı olacağına ilişkin kanıt sunulmuştur. Dislipidemili bireylerin, metabolik sendromun bel çevresi ve sistolik kan basıncı kriterlerini çoğunlukla doldurmaları nedeniyle, kısmen sendromun inkomplet bir formunu temsil eden bir metabolik kusuru yansıttığı gibi, KKH riskini yükseltme potansiyeli barındırdığı düşünülmektedir. Toplumumuzda görülen KKH'nın altında yatan bilinen lipid bozuklukları arasında en önemli yeri kombine hiperlipideminin işgal ettiği sonucuna varılmıştır. B tipi fenotipinin A tipine - AKH'li hastalar dışında - kilo kaybı ve egzersizle değiştirilebileceği gösterildiğine (29) göre, bu sonuçlar, halkımızın KKH'dan korunma ve tedavisinde hekimlerce benimsenecek tedavi endikasyonları, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç uygulaması alanlarında temel modifikasyonlar gerçekleştirmeğe sürüklemelidir.

Teşekkür: TEKHARF Çalışmasına sağladıkları kısmi destekten ötürü Unilever, Roche, Pfizer, MSD ve BMS şirketlerine şükran borçluyuz. Taramaya ekip elemanı olarak katılan Dr. B. Yıldırım, Dr. A. Çetinkaya ve Dr. Ö. Başar'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y:** Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidem Commun Hlth* 1992; 46:470-6
- 2. Onat A, Yıldırım B, Uslu N, ve ark:** Türk erişkinlerinde plazma lipoprotein ve apolipoproteinleri: genel düzeyler, risk faktörleriyle ilişkileri ve kadınlarda HDL'nin ko-

roner riski belirleyiciliği. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:72-9

3. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:8-19

4. Mahley RW, Palaoglu E, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36: 839-59

5. Onat A, Uysal Ö, Hergenç G: TEKHARF çalışması orijinal kohortunun Framingham risk fonksiyonuna göre değerlendirilmesi: halkımızın mutlak koroner riskinin yüksekliğine ilişkin bir ek kanıt. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:206-

6. Onat A: Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:425-31

7. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. Int J Cardiol 1998; 63:295-303

8. Castelli WP: Atherosclerosis 1996; 124(suppl):S1-S9

9. The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1998; 8:205-11

10. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods. 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-7

11. Onat A, Ceyhan K, Hergenç G, ve ark: Marmara bölgesi kohortunda apolipoprotein C-III düzeyleri ve diğer risk faktörleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:139-45

12. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, et al: Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. J Lipid Res 1999; 40:432-8

13. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B: Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? Evidence from the Turkish Adult Risk Factor Study. Clin Cardiol 2001; 24:9-14

14. Laws A, Jeppesen JL, Maheux PC, Schaaf P, Ida Chen Y-D, Reaven GM: Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and dyslipidemia in Asian Indians. Arterioscler Thromb 1994; 14:917-22

15. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM: Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990; 82:495-506

16. Miller M: Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. Eur Heart J 1998; 19(Suppl H):H18-H22

17. International Lipid Information Bureau: The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. (2. edn). 2000; ILIB, New York, s. 16, 56, 249

18. O'Brien T, Nguyen TT: Lipids and lipoproteins in women: Mayo Clin Proc 1997; 72:235-44

19. Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV: Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. Arterioscler Thromb 1994; 14:1940-45

20. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ: Differences in low density subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. J Clin Endocr Metab 1988; 67:30-5

21. Sparks DL, Frolich J, Pritchard PH: Lipid transfer proteins, hypertriglyceridemia, and reduced high-density lipoprotein cholesterol. Am Heart J 1991; 122:601-7

22. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Münster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19(Suppl H):H2-H11

23. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG: Hypertriglyceridemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52:1544-68

24. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human low density (t) lipoproteins]. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77:604-8

25. Grundy SM, Chait A, Brunzell JD: Familial combined hyperlipidemia workshop. Arteriosclerosis 1987; 7:203-7

26. Chait A, Albers JJ, Brunzell JD: Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridaemia. Eur J Clin Invest 1980; 10:17-22

27. Onat A, Erer B, Çetinkaya A, ve ark: Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif protein ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:72-9

28. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP, Paidi M, Howard BV: Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. Diabetes Care 1994; 17:1164-71

29. Austin MA: Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. Clin Genet 1994; 46:64-70